

内分泌攪乱化学物質の生体に与える分子機構の解析

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-02-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Inoue, Masaki メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00060421

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



[◀ Back to previous page](#)

内分泌攪乱化学物質の生体に与える分子機構の解析

Research Project

Project/Area Number	16659446
Research Category	Grant-in-Aid for Exploratory Research
Allocation Type	Single-year Grants
Research Field	Obstetrics and gynecology
Research Institution	Kanazawa University
Principal Investigator	井上 正樹 金沢大学, 医学系研究科, 教授 (10127186)
Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)	京 哲 金沢大学, 医学系研究科, 講師 (50272969) 村上 弘一 金沢大学, 医学部付属病院, 助教授 (20242555) 金谷 太郎 金沢大学, 医学部付属病院, 助手 (30303308)
Project Period (FY)	2004 - 2005
Project Status	Completed (Fiscal Year 2005)
Budget Amount *help	¥2,800,000 (Direct Cost: ¥2,800,000) Fiscal Year 2005: ¥1,400,000 (Direct Cost: ¥1,400,000) Fiscal Year 2004: ¥1,400,000 (Direct Cost: ¥1,400,000)

All 

Keywords 内分泌攪乱化学物質 / ダイオキシン / テロメレース / hTERT / 転写因子 / エストロゲン / 内分泌攪乱物質

Research Abstract

我々はテロメレースの触媒サブユニットであるhTERT promoterをクローニングし、hTERT転写発現機構を詳細に解析してきた。ダイオキシンによる遺伝子発現誘導には遺伝子プロモーターに存在するTNGCGTGというコア配列からなるXRE(xenobiotic responsive element)と呼ばれるエンハンサー配列が必要であるが、hTERT promoter上には類似の配列が存在する。そこで我々は内分泌攪乱物質であるダイオキシジンがテロメレース発現に及ぼす影響について検討した。

1 HeLa細胞にダイオキシン(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin)を種々の濃度で作用させ、48時間および72時間後にテロメレース活性をTRAP assayにて計測したところコントロール群に比べ約1.5-2.5倍の明らかなテロメレース活性の上昇を認めた。HTERT mRNAの発現をRT-PCRで検討したところ、24~48時間後にmRNAレベルの有意な上昇を認めた。

2 3.2kbの全長のHTERT-promoter luciferase reporterを作製し、HeLa細胞にtransfect後、ダイオキシンを作用させ、48時間後にluciferase assayを行った。ダイオキシン作用によりhTERT promoterの転写活性が2-3倍に上昇した。hTERT promoterのdeletion mutantを作製し同様にluciferase assayを行ったところ、ダイオキシンに反応するpromoter領域を転写開始部上流の約800bpまでの領域に認めた。この領域はXRE類似配列を含んでいた。

3 XRE類似配列に対するダイオキシンレセプターの結合をグルシフトアッセイで検討中したところ、binding complexが検出された。このバンドはダイオキシンレセプター抗体の添加によりsupershiftすることから、特異的な結合であると確認された。

4 結合部位に変異を導入したhTERT promoterを用いて、2と同様にluciferase assayを行ったところ、ダイオキシンによる転写活性化能はcancelされた。以上のことから、ダイオキシンがその特異的レセプターを通じてhTERT promoter上のXRE類似配列に作用することでhTERT転写活性を調節し、テロメレース活性化をもたらす分子機構を明らかにした。

Report (2 results)

2005 Annual Research Report

2004 Annual Research Report

Research Products (8 results)

All 2006 2005 2004

All Journal Article

[Journal Article] Local application of danazole-loaded hyaluronic acid hydrogel to endometriosis in a rat model.

2006 

[Journal Article] Aromatase expression in stromal cells of endometrioid endometrial cancer correlates with poor survival.

2005 

[Journal Article] ADAMTA-1 is involved in normal follicular development, ovulatory process and organization of the medulary vascular net work in the ovary

2005 

[Journal Article] The function of AP1 on transcription of telomerase reverse transcriptase gene (TERT) in human and mouse cell

2005 

[Journal Article] HIF-1-mediated activation of telomerase in cervical cancer cells

2004 

[Journal Article] Analysis of telomerase activity and telomerase length in bone and soft tissue tumors

2004 

URL:

Published: 2004-03-31 Modified: 2016-04-21